

Rec'd OCT/PTC 12 OCT 2004 #2
PCT/JP 03/04659

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

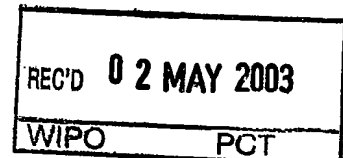
11.04.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出 願 年 月 日
Date of Application:

2002年 4月12日



出 願 番 号
Application Number:

特願2002-110341

[ST.10/C]:

[JP 2002-110341]

出 願 人
Applicant(s):

昭和電工株式会社

PRIORITY
DOCUMENT

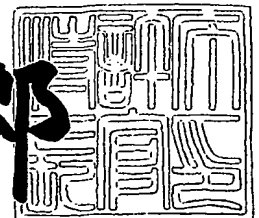
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

BEST AVAILABLE COPY

2003年 2月 4日

特 許 庁 長 官
Commissioner,
Japan Patent Office

太田信一郎



出証番号 出証特2003-3003841

【書類名】 特許願

【整理番号】 11H140102

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61K 31/375
C07F 9/09

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区千鳥町2番3号 昭和電工株式会社
生産・技術統括部内

【氏名】 西村 憲人

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区千鳥町2番3号 昭和電工株式会社
生産・技術統括部内

【氏名】 石井 宏司

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県川崎市川崎区千鳥町2番3号 昭和電工株式会社
生産・技術統括部内

【氏名】 齋藤 信

【特許出願人】

【識別番号】 000002004

【氏名又は名称】 昭和電工株式会社

【代表者】 大橋 光夫

【代理人】

【識別番号】 100118740

【弁理士】

【氏名又は名称】 柿沼 伸司

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 010227

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 0102656

【プルーフの要否】 要

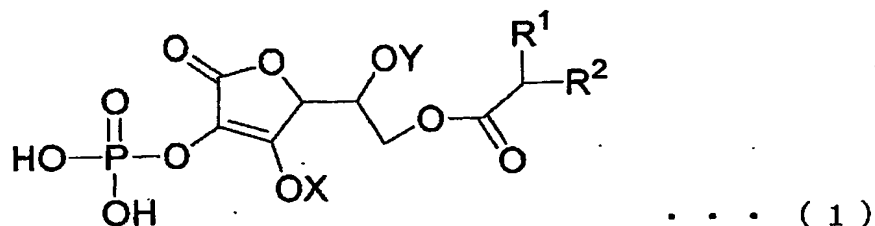
【書類名】明細書

【発明の名称】安定化されたアスコルビン酸誘導体

【特許請求の範囲】

【請求項1】下記一般式(1)

【化1】



(式中、X、YはHまたはOHの保護基を表し、 R^1 、 R^2 は炭素数1～19の直鎖または分岐していてもよいアルキル基を表し、 R^1 と R^2 の炭素数の合計が5～22の整数である。)

で表される化合物及び／又はその塩であるアスコルビン酸誘導体。

【請求項2】アルカリ金属、アルカリ土類金属、アルミニウム、鉄、亜鉛及びビスマスからなる群より選ばれる1種以上の金属塩であることを特徴とする請求項1に記載のアスコルビン酸誘導体。

【請求項3】アンモニア、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミンまたは2-アミノ-1-メチルプロパノールとの塩であることを特徴とする請求項1に記載のアスコルビン酸誘導体。

【請求項4】一般式(1)の R^1 と R^2 の炭素数の合計が8～18の整数である請求項1ないし3のいずれかに記載のアスコルビン酸誘導体。

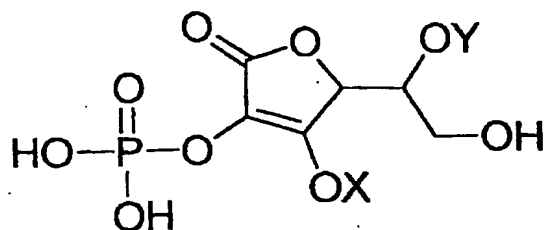
【請求項5】一般式(1)の R^1 と R^2 が直鎖アルキル基であり、 R^1 と R^2 の炭素数の合計が14または16の直鎖アルキルである請求項4に記載のアスコルビン酸誘導体。

【請求項6】一般式(1)の R^1 が $n-C_9H_{19}$ 、 R^2 は $n-C_7H_{15}$ 、または R^1 が $n-C_8H_{17}$ 、 R^2 は $n-C_6H_{13}$ である請求項5に記載のアスコルビン酸誘導体。

【請求項7】請求項1ないし6のいずれかに記載のアスコルビン酸誘導体を製造

するにあたり、下記一般式（２）

【化２】



．．．（２）

（式中、X、YはHまたはOHの保護基を表す。）

で表される化合物及び／又はその塩を、脂肪酸、該脂肪酸塩、該脂肪酸エステル、該脂肪酸ハライド及び／又は該脂肪酸無水物のうち少なくとも１種と反応させる工程を含むことを特徴とするアスコルビン酸誘導体の製造方法。

【請求項８】縮合剤の存在下反応させることを特徴とする請求項７に記載のアスコルビン酸誘導体の製造方法。

【請求項９】縮合剤が硫酸である請求項８に記載のアスコルビン酸誘導体の製造方法。

【請求項１０】溶媒として水、アセトン、ジオキサン、トルエン、エチルベンゼン、メチル－ｔ－ブチルエーテル、または硫酸を反応に用いることを特徴とする請求項７ないし９のいずれかに記載のアスコルビン酸誘導体の製造方法。

【請求項１１】請求項１ないし６のいずれかに記載のアスコルビン酸誘導体を有効成分として含有するビタミンＣ剤。

【請求項１２】請求項１ないし６のいずれかに記載のアスコルビン酸誘導体を有効成分として含有するコラーゲン生成促進剤。

【請求項１３】請求項１ないし６のいずれかに記載のアスコルビン酸誘導体を有効成分として含有する美白剤。

【請求項１４】請求項１ないし６のいずれかに記載のアスコルビン酸誘導体を含有する皮膚外用剤。

【請求項１５】アスコルビン酸－２－リン酸エステル及び／又はその塩を含有することを特徴とする請求項１４に記載の皮膚外用剤。

【請求項１６】アスコルビン酸－２－リン酸エステルのナトリウム塩、カリウム

塩、マグネシウム塩または亜鉛塩を含有することを特徴とする請求項14に記載の皮膚外用剤。

【請求項17】 請求項14ないし16のいずれかに記載の皮膚外用剤を含有することを特徴とする化粧品。

【請求項18】 請求項1ないし6のいずれかに記載のアスコルビン酸誘導体を含有する医薬、農薬、動物薬。

【請求項19】 請求項1ないし6のいずれかに記載のアスコルビン酸誘導体を含有する食品または飼料添加物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、新規なアスコルビン酸誘導体及びその製造方法に関し、特にそれらの誘導体は安定な化合物であり、またそれらを含有するビタミンC剤、コラーゲン生成促進剤、美白剤、皮膚外用剤、医薬、農薬、動物薬、食品添加物、飼料添加物に関する。

【0002】

【従来の技術】

アスコルビン酸は過酸化脂質抑制、コラーゲン形成抑制、メラニン形成遅延、免疫機能増強等の作用があり、従来からそれらの目的で医薬、農薬、動物薬、食品、飼料、化粧品等の分野で使われている。しかしながら、アスコルビン酸は、経時安定性が悪く脂溶性も乏しいため、細胞膜を透過し細胞内へ蓄積される量も限られ、必ずしもビタミンCの生理作用を充分得られていない。そこで、安定性を改善するために酸化を受けやすい2, 3位のエンジオール部水酸基をリン酸エステル化した誘導体（例えば特公昭52-1819号公報、特開平02-279690号公報）や、脂溶性を改善するために脂肪酸でアシル化した誘導体（例えば特開昭59-170085号公報）など種々提案されている。しかし、安定性、脂溶性の両方が改善された誘導体は非常に少ない。

【0003】

安定性、脂溶性の両方が改善されたアスコルビン酸誘導体として、特開昭61

－152613号公報には、6－O－高級アシルアスコルビン酸－2－リン酸エステル塩を含有する化粧料の記載がある。しかし、この公報ではリン酸エステルではなく硫酸エステルの製法が記載されているがリン酸エステルの製法が開示されていないこと、しかも得られたとするアスコルビン酸誘導体を同定していないことから、6－O－高級アシルアスコルビン酸－2－リン酸エステルが実施可能な如く開示されているとは言い難い。

【0004】

特開平10-298174号公報では、6－O－高級アシルアスコルビン酸－2－リン酸エステルの製造方法と物質の構造決定結果が述べられている。この方法で製造された6－O－高級アシルアスコルビン酸－2－リン酸エステルは、安定性、脂溶性の両方が改善され、細胞内に取り込まれ易いと記載されている。しかし、それらの中でもアスコルビン酸－2－リン酸－6－パルミチン酸エステルナトリウム塩及びその水溶液等は、安定性の面で未だ十分なものではなかった。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、上記状況に鑑みてなされたものであり、安定性の改善された新規構造を有する6－O－高級アシルアスコルビン酸－2－リン酸エステル及び／又はその塩と、その製造方法及びそれを用いた化粧料等を提供するものである。

【0006】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは上記課題を解決すべく鋭意研究した結果、6－O－高級アシルアスコルビン酸－2－リン酸エステル及び／又はその塩の6位アシル基（脂肪酸残基）が α 位で分岐したものを新規に合成し、その安定性を試験したところ、従来の直鎖型脂肪酸残基を持つ6－O－高級アシルアスコルビン酸－2－リン酸エステル及び／又はその塩と比較して安定性が大きく向上することを見だし、本発明を完成するにいたった。

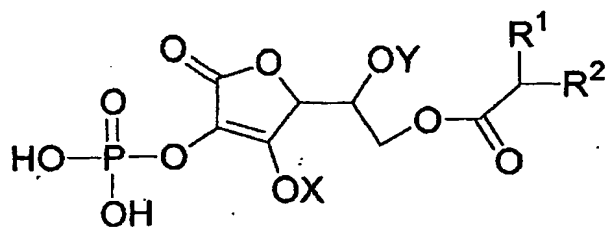
【0007】

すなわち本発明は、次の事項に関する。

〔1〕下記一般式（1）

【0008】

【化3】



... (1)

【0009】

(式中、X、YはHまたはOHの保護基を表し、 R^1 、 R^2 は炭素数1～19の直鎖または分岐していてもよいアルキル基を表し、 R^1 と R^2 の炭素数の合計が5～22の整数である。)

で表される化合物またはその塩であるアスコルビン酸誘導体。

【0010】

〔2〕アルカリ金属、アルカリ土類金属、アルミニウム、鉄、亜鉛及びビスマスからなる群より選ばれる1種以上の金属塩であることを特徴とする上記〔1〕に記載のアスコルビン酸誘導体。

〔3〕アンモニア、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミンまたは2-アミノ-1-メチルプロパノールとの塩であることを特徴とする上記〔1〕に記載のアスコルビン酸誘導体。

〔4〕一般式(1)の R^1 と R^2 の炭素数の合計が8～18の整数である上記〔1〕ないし〔3〕のいずれかに記載のアスコルビン酸誘導体。

【0011】

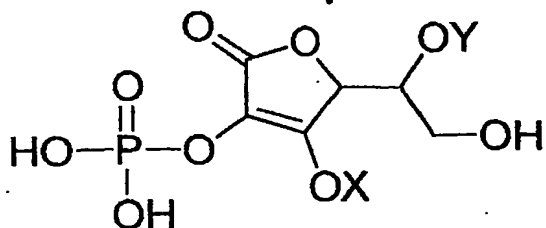
〔5〕一般式(1)の R^1 と R^2 が直鎖アルキル基であり、 R^1 と R^2 の炭素数の合計が14または16の直鎖アルキルである上記〔4〕に記載のアスコルビン酸誘導体。

〔6〕一般式(1)の R^1 が $n\text{-C}_9\text{H}_{19}$ 、 R^2 は $n\text{-C}_7\text{H}_{15}$ 、または R^1 が $n\text{-C}_8\text{H}_{17}$ 、 R^2 は $n\text{-C}_6\text{H}_{13}$ である上記〔5〕に記載のアスコルビン酸誘導体。

〔7〕上記〔1〕ないし〔6〕のいずれかに記載のアスコルビン酸誘導体を製造するにあたり、下記一般式(2)

【0012】

【化4】



... (2)

【0013】

(式中、X、YはHまたはOHの保護基を表す。)

で表される化合物及び／又はその塩を、脂肪酸、該脂肪酸塩、該脂肪酸エステル、該脂肪酸ハライド及び／又は該脂肪酸無水物のうち少なくとも1種と反応させる工程を含むことを特徴とするアスコルビン酸誘導体の製造方法。

【0014】

〔8〕縮合剤の存在下反応させることを特徴とする上記〔7〕に記載のアスコルビン酸誘導体の製造方法。

〔9〕縮合剤が硫酸である上記〔8〕に記載のアスコルビン酸誘導体の製造方法。

〔10〕溶媒として水、アセトン、ジオキサン、トルエン、エチルベンゼン、メチルtertブチルエーテル、または硫酸を反応に用いることを特徴とする上記〔7〕ないし〔9〕のいずれかに記載のアスコルビン酸誘導体の製造方法。

【0015】

〔11〕上記〔1〕ないし〔6〕のいずれかに記載のアスコルビン酸誘導体を有効成分として含有するビタミンC剤。

〔12〕上記〔1〕ないし〔6〕のいずれかに記載のアスコルビン酸誘導体を有効成分として含有するコラーゲン生成促進剤。

〔13〕上記〔1〕ないし〔6〕のいずれかに記載のアスコルビン酸誘導体を有効成分として含有する美白剤。

【0016】

〔14〕上記〔1〕ないし〔6〕のいずれかに記載のアスコルビン酸誘導体を含

有する皮膚外用剤。

〔15〕アスコルビン酸-2-リン酸エステル及び／又はその塩を含有することを特徴とする上記〔14〕に記載の皮膚外用剤。

〔16〕アスコルビン酸-2-リン酸エステルのナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩または亜鉛塩を含有することを特徴とする上記〔14〕に記載の皮膚外用剤。

【0017】

〔17〕上記〔14〕ないし〔16〕のいずれかに記載の皮膚外用剤を含有することを特徴とする化粧品。

〔18〕上記〔1〕ないし〔6〕のいずれかに記載のアスコルビン酸誘導体を含有する医薬、農薬、動物薬。

〔19〕上記〔1〕ないし〔6〕のいずれかに記載のアスコルビン酸誘導体を含有する食品または飼料添加物。

【0018】

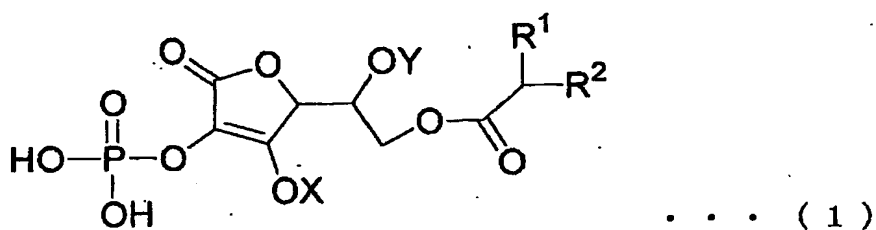
【発明の実施の形態】

以下、本発明を詳細に説明する。

本発明のアスコルビン酸誘導体は下記一般式（1）

【0019】

【化5】



【0020】

（式中、X、YはHまたはOHの保護基を表し、R¹、R²は炭素数1～19の直鎖または分岐していてもよいアルキル基を表し、R¹とR²の炭素数の合計が5～22の整数である。）

で表される化合物及び／又はその塩である。

【0021】

本発明においては、特に別異の説明がない場合は、アスコルビン酸またはアスコルビン酸誘導体はL-体である。

本発明のアスコルビン酸誘導体は、アスコルビン酸の2位がリン酸エステル化されているために酸化されにくく、安定である。

【0022】

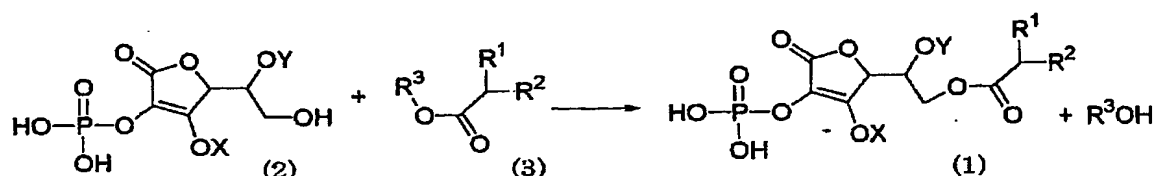
また、6位が高級脂肪酸エステル化されているため適度な脂溶性が得られ、細胞内に取り込まれやすい。なおこの化合物は、2位のリン酸基が生体内のホスファターゼで加水分解されやすく、6位の高級脂肪酸エステル基が1級アルコール（6位）とのエステルであるためリパーゼやエステラーゼの作用を受けることができ、生体内でのアスコルビン酸への変換は容易である。

【0023】

本発明の一般式（1）で表される化合物及び／又はその塩は、例えば下記反応式に従い製造することができる。

【0024】

【化6】



【0025】

（式中、X、YはHまたはOHの保護基を表し、 R^1 、 R^2 は炭素数1～19のアルキル基を表し、 R^1 、 R^2 の炭素数の合計が5～22である。 R^3 は水素原子、陽イオンまたは炭素数1～5のアルキル基を示す。）

【0026】

すなわち、（2）で表される化合物及び／又はその塩に（3）で表される α 炭素で分岐した脂肪酸、そのエステルまたは塩の少なくとも1種を反応させて（1）のアスコルビン酸-2-リン酸-6-脂肪酸エステル及び／又はその塩を製造する。

【0027】

上記反応は縮合剤の存在下で行うことが好ましい。

その場合に用いる縮合剤としては、例えば、五酸化リン、固体リン酸、酸化チタン、アルミナ、硫酸等が挙げられる。それらの中でも好ましくは硫酸を用い、より好ましくは95質量%以上の濃硫酸を用い、濃硫酸とアスコルビン酸-2-リン酸塩と脂肪酸そのエステルまたはその塩とを混合し反応させる。

【0028】

式(3)の脂肪酸エステルにおいて、 R^3 が炭素数1~5のアルキルエステルを示すが、炭素数1~3の低級アルキルエステルが好ましく、メチルエステル、エチルエステルが好ましく用いられる。

【0029】

反応時間、反応温度は、脂肪酸が遊離の酸、エステルまたは塩であるかにより、あるいは縮合剤の種類、量にもよるが、反応時間は1時間~120時間、好ましくは4時間~10時間、反応温度は5℃~70℃、好ましくは30℃~50℃である。

原料や触媒から反応液中に持ち込まれる水分量は10%以下が適当であるが、好ましくは2%以下である。

【0030】

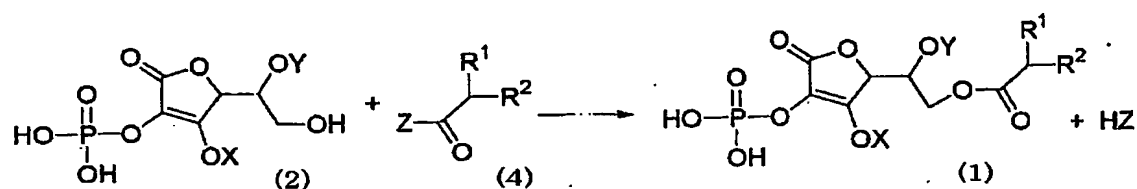
この反応に溶媒を使用する場合、縮合剤である硫酸をそのまま溶媒として使用することもできるが、原料を溶解可能なその他の溶媒から選択することもできる。他の溶媒としては、水、アセトン、ジオキサン、トルエン、エチルベンゼン、メチル-tert-ブチルエーテルなどが挙げられる。

【0031】

本発明の上記一般式(1)で表される化合物及び／又はその塩は、例えば下記反応式によっても製造することが出来る。

【0032】

【化7】



【0033】

(式中、X、YはHまたはOHの保護基を表し、 R^1 、 R^2 は炭素数1～19のアルキル基を表し、 R^1 、 R^2 の炭素数の合計が5～22である。Zはハライドを表す。)

【0034】

すなわち、(2)で表されるアスコルビン酸-2-リン酸及び／又はその塩に(4)で表される α 炭素で分岐した脂肪酸ハライドを反応させて(1)のアスコルビン酸-2-リン酸-6-脂肪酸エステル及び／又はその塩を製造する。

【0035】

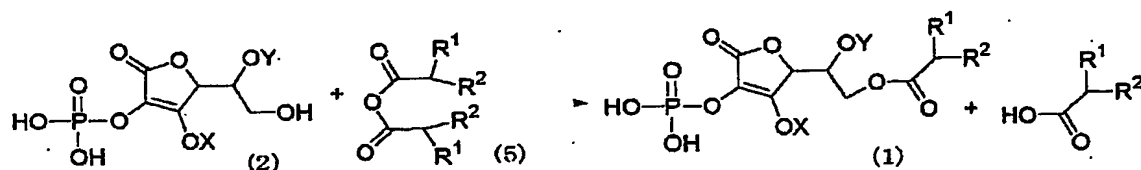
上記反応は塩基の存在下で行うことが好ましい。塩基としては、通常アルコールと酸ハライドとの反応で脱ハロゲン化水素剤として使用されるものであれば制限はない。例えば、ピリジン、トリエチルアミン等の3級アミンが好ましい。

【0036】

また、一般式(1)で表される化合物及び／又はその塩は、例えば下記反応式によっても製造することができる。

【0037】

【化8】



【0038】

(式中、X、YはHまたはOHの保護基を表し、 R^1 、 R^2 は炭素数1～19のアルキル基を表し、 R^1 、 R^2 の炭素数の合計が5～22である。)

【0039】

すなわち、(2)で表されるアスコルビン酸-2-リン酸及び／又はその塩に(5)で表される α 炭素で分岐した脂肪酸無水物を反応させて(1)のアスコルビン酸-2-リン酸-6-脂肪酸エステル及び／又はその塩を製造する。

本製造方法においては上記いずれの反応においても、原料は等モル使用すればよいが、単離精製で問題が生じない限り、片方が小過剰であってもよい。

【0040】

単離精製は、溶媒抽出、洗浄、塩析及びカラムクロマトグラフィー等の一般的な方法が利用可能である。例えば、エーテル抽出や、非極性溶媒、例えばヘキサン洗浄することによって単離精製することができる。必要ならば、逆相クロマトグラフィー等の方法でさらに精製することも可能である。

【0041】

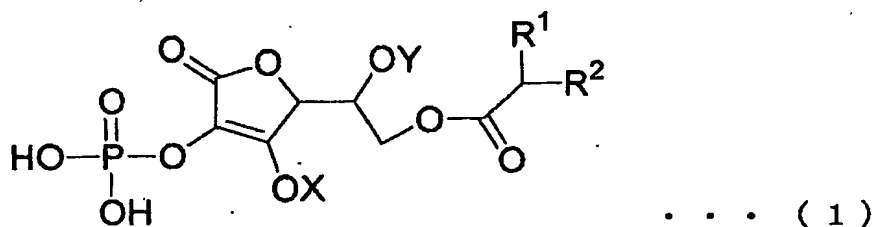
(2)のアスコルビン酸の3位、5位のX、Yは両方ともHであることが好ましいが、上記のいずれの反応においても、その反応によって影響を受けない保護基であれば置換されていてもよい。

【0042】

下記一般式(1)

【0043】

【化9】



【0044】

(式中、X、YはHまたはOHの保護基を表し、 R^1 、 R^2 は炭素数1～19の直鎖または分岐していてもよいアルキル基を表し、 R^1 と R^2 の炭素数の合計が5～

22の整数である。)

【0045】

で表される化合物の塩は、得られたアスコルビン酸-2-リン酸-6-高級脂肪酸エステルを、例えば、水やメタノール等の溶解可能な溶媒中で適当な塩基（例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、酸化マグネシウム、水酸化カルシウム、アンモニア、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミンなど）で中和することにより該当する塩基との塩を得ることができる。

【0046】

塩としては、アルカリ金属、アルカリ土類金属、アルミニウム、鉄、亜鉛、ビスマス等が好ましい。とりわけ、ナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属が好ましい。これらは1種または2種以上混合して使用してもよい。

【0047】

上記一般式(1)で表される化合物において、3位または5位の水酸基は従来公知の、容易に水酸基に変換される基で保護することも可能であり、本発明はこれらの保護基（例えば、アシル基、アルカンスルホニル基、置換されていてもよいベンゼンスルホニル基、ジアルキルカルバモイル基など。）の付いた化合物も包含される。これらの保護基は6位のエステル化反応の前に導入しても、反応の後に導入してもよい。

【0048】

なお、本反応は、本発明であるアスコルビン酸-2-リン酸の6-O-高級脂肪酸エステルの製法にとどまらず、従来既知である、上記一般式(1)において R^1 、 R^2 がそれぞれ独立に CH_3 、 C_2H_5 を表す6-O-低級脂肪酸エステルの製造にも適用することができる。

【0049】

本発明のアスコルビン酸誘導体は、従来知られているアスコルビン酸誘導体に比べて安定性、脂溶性がともに飛躍的に改善された、ビタミンC活性を示す。

従って、本発明のアスコルビン酸誘導体を含む製剤（ビタミンC剤）に

よりビタミンCを供給することができる。これを医薬、農薬、動物薬、食品、飼料、化粧品などに配合することによってビタミンCの有効な供給が可能となる。

【0050】

本発明のアスコルビン酸誘導体においては、ビタミンC活性の上でL-体が適当である。また、6位の高級脂肪酸エステルは α 炭素で分岐した脂肪酸のエステルであることを特徴とする。このことは、従来の6-O-高級直鎖脂肪酸エステルのエステル結合が保管中に分解し、アスコルビン酸-2-リン酸-6-脂肪酸エステルの残存率が低下する原因となっていることを本発明者らは明らかとし、 α 炭素で分岐した脂肪酸を原料として合成したアスコルビン酸-2-リン酸-6-脂肪酸エステルはエステル結合が強化されると考え合成し、安定性試験を行ったところ安定性が改善されたことによる。

【0051】

6-O-高級脂肪酸エステルとしては、脂溶性の上で2-ブチルヘキサン酸、2-ヘキシルデカン酸、2-ヘプチルウンデカン酸の各エステル等が好ましい。

【0052】

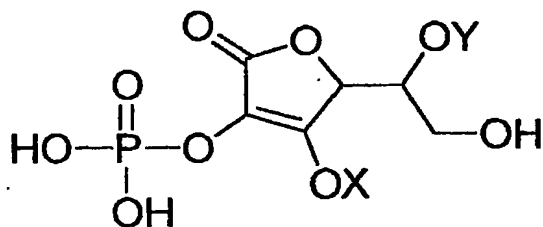
さらに本発明の製造方法により得られるアスコルビン酸誘導体は、コラーゲン生成促進効果及び美白効果を有するためコラーゲン生成促進剤や、美白剤として用いることもでき、さらに他の皮膚用剤と処方する等して皮膚外用剤として有効に利用することができる。

【0053】

皮膚用剤として利用するにあたり、本発明の皮膚外用剤においては本発明の製造方法により得られるアスコルビン酸誘導体にさらに下記一般式(2)

【0054】

【化10】



. . . (2)

【0055】

(式中、X、YはHまたはOHの保護基を表す。)

で示されるアスコルビン酸-2-リン酸エステル及び／又はその塩を含有させて用いることもできる。

【0056】

以下、アスコルビン酸-2-リン酸エステル及び／又はその塩について説明する。

本発明のアスコルビン酸-2-リン酸エステルは、D体、L体、DL体のいずれでもよく、好ましくはL体であり、その塩としては、アスコルビン酸の2位にリン酸エステルが結合し、そのリン酸エステルのリン酸基と塩基とで塩を形成した化合物である。

【0057】

アスコルビン酸-2-リン酸エステルの塩としては、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、Zn塩、Al塩、Ti塩などが挙げられるが、好ましくは、Na塩、K塩、Mg塩、Zn塩等を挙げることができる。より好ましいのはNa塩、Mg塩である。

【0058】

本発明において、コラーゲン合成促進効果とは、例えば皮膚組織中のヒドロキシプロリン含量をアミノ酸分析法で測定して、コラーゲン合成促進効果の指標としたときに、試験区のヒドロキシプロリン量が少なくとも対照区の1.2～2倍の範囲をいう。

【0059】

本発明において、コラーゲン生成促進剤、美白剤または皮膚外用剤は、それ自体の効果を主な効果として謳い使用することもできるが、さらに他の成分を加え、調整し用いることができる。

コラーゲン生成促進剤、美白剤、皮膚外用剤における本発明の製造方法により得られるアスコルビン酸誘導体の配合量は、要求される効果の度合、併用される他の成分等との関係により適宜選択されるものであるが、例えば剤全量に対して0.01～30質量%、好ましくは0.03～20質量%である。

【0060】

コラーゲン生成促進効果及び／又は美白効果を活かすために、さらに皮膚老化に対して有効な公知成分、コラーゲン生成を促進してしわを抑制するために有効な公知成分、公知美白剤等を加えてもかまわない。

【0061】

具体的には、茶エキス、 α -AMCHA、L-リジン、L-アルギニン、カフェイン、タンニン、ベラパミル、トラネキサム酸、トラネキサム酸誘導体、ヒアルロン酸、甘草エキス、グラブリジン、カリン、ラズベリー、アボガド等果実の熱水抽出物、白ワイン酵母エキス、各種の和漢生薬またはその抽出物、アロマエキス、酢酸トコフェロール、グリチルリチン酸、グリチルリチン酸誘導体、アルブチン、コウジ、グルコース、フルクトース、マンノース、ショ糖、トレハロース、フィトグリコーゲン、レチノイン酸、レチノール、レチノール酢酸、レチノールパルミチン酸等を配合することが可能である。

【0062】

さらに美白剤として用いることができる後述する生理活性物質等も併用することができる。

また、皮膚外用剤の剤形に応じて、種々の基剤成分等も添加可能である。

【0063】

例えば、液体油脂、固体油脂、ロウ類、エステル油、炭化水素油、シリコーン樹脂、シリコーン、陰イオン性界面活性剤、アニオン系界面活性剤、陽イオン性界面活性剤、両性界面活性剤、非イオン性界面活性剤、低級アルコール、ステロール類、水溶性高分子、金属イオン封鎖剤（エデト酸二ナトリウム、エデト酸三ナトリウム、クエン酸ナトリウム、ポリリン酸ナトリウム、メタリン酸ナトリウム、グルコン酸等）、中和剤、pH調整剤、抗菌剤、香料を、具体的な用途や目的に応じて配合可能である。

【0064】

本発明のアスコルビン酸誘導体を皮膚に適用する場合においては、発明の効果を損なわない範囲において、一般に皮膚用剤に用いられる他の成分を配合することができ、例えば、化粧品原料基準第二版注解、日本公定書協会編、1984（

薬事日報社)、化粧品原料基準外成分規格、厚生省薬務局審査課監修、1993
(薬事日報社)、化粧品原料基準外成分規格追補、厚生省薬務局審査課監修、1
993(薬事日報社)、化粧品種別許可基準、厚生省薬務局審査課監修、199
3(薬事日報社)、及び化粧品原料事典、平成3年(日光ケミカルズ)等に記載
されている薬剤等を使用することができる。

【0065】

例えば、油分、高級アルコール、脂肪酸、紫外線吸収剤、粉体、顔料、界面活
性剤、多価アルコール・糖、高分子、生理活性成分、溶媒、酸化防止剤、香料、
防腐剤等、添加可能な材料例を以下に羅列するが、むろん本発明はこれらの例に
限定されるものではない。

【0066】

(1) 油分の例

エステル系の油相成分：トリ2-エチルヘキサン酸グリセリル、2-エチルヘ
キサン酸セチル、ミリスチン酸イソプロピル、ミリスチン酸ブチル、パルミチン
酸イソプロピル、ステアリン酸エチル、パルミチン酸オクチル、イソステアリン
酸イソセチル、ステアリン酸ブチル、ミリスチン酸ブチル、リノール酸エチル、
リノール酸イソプロピル、オレイン酸エチル、ミリスチン酸イソセチル、ミリス
チン酸イソステアリル、パルミチン酸イソステアリル、ミリスチン酸オクチルド
デシル、イソステアリン酸イソセチル、セバシン酸ジエチル、アジピン酸ジイソ
プロピル、ネオペンタン酸イソアラキル、トリ(カプリル・カプリン酸)グリセ
リル、トリ2-エチルヘキサン酸トリメチロールプロパン、トリイソステアリン
酸トリメチロールプロパン、テトラ2-エチルヘキサン酸ペンタエリスリトール
、カプリル酸セチル、ラウリン酸デシル、ラウリン酸ヘキシル、ミリスチン酸デ
シル、ミリスチン酸ミリスチル、ミリスチン酸セチル、ステアリン酸ステアリル
、オレイン酸デシル、リシノレイン酸セチル、ラウリン酸イソステアリル、ミリス
チン酸イソトリデシル、ミリスチン酸イソセチル、ミリスチン酸イソステアリ
ル、パルミチン酸イソセチル、パルミチン酸イソステアリル、ステアリン酸オク
チル、ステアリン酸イソセチル、オレイン酸イソデシル、オレイン酸オクチルド
デシル、リノール酸オクチルドデシル、イソステアリン酸イソプロピル、2-エ

チルヘキサン酸セトステアリル、2-エチルヘキサン酸ステアリル、イソステア
 リン酸ヘキシル、ジオクタン酸エチレングリコール、ジオレイン酸エチレングリ
 コール、ジカプリン酸プロピレングリコール、ジ(カプリル、カプリン酸)プロ
 ピレングリコール、ジカプリル酸プロピレングリコール、ジカプリン酸ネオペン
 チルグリコール、ジオクタン酸ネオペンチルグリコール、トリカプリル酸グリセ
 リル、トリウンデシル酸グリセリル、トリイソバルミチン酸グリセリル、トリイ
 ソステアリン酸グリセリル、ネオペンタン酸オクチルドデシル、オクタン酸イソ
 ステアリル、イソノナン酸オクチル、ネオデカン酸ヘキシルデシル、ネオデカン
 酸オクチルドデシル、イソステアリン酸イソセチル、イソステアリン酸イソステ
 アリル、イソステアリン酸オクチルデシル、ポリグリセリンオレイン酸エステル
 、ポリグリセリンイソステアリン酸エステル、炭酸ジプロピル、炭酸ジアルキル
 (C12-18)、クエン酸トリイソセチル、クエン酸トリイソアラキル、クエ
 ン酸トリイソオクチル、乳酸ラウリル、乳酸ミリスチル、乳酸セチル、乳酸オク
 チルデシル、クエン酸トリエチル、クエン酸アセチルトリエチル、クエン酸アセ
 チルトリブチル、クエン酸トリオクチル、リンゴ酸ジイソステアリル、ヒドロキ
 システアリン酸2-エチルヘキシル、コハク酸ジ2-エチルヘキシル、アジピン
 酸ジイソブチル、セバシン酸ジイソプロピル、セバシン酸ジオクチル、ステアリ
 ン酸コレステリル、イソステアリン酸コレステリル、ヒドロキシステアリン酸コ
 レステリル、オレイン酸コレステリル、オレイン酸ジヒドロコレステリル、イソ
 ステアリン酸フィトステリル、オレイン酸フィトステリル、12-ステアロイル
 ヒドロキシステアリン酸イソセチル、12-ステアロイルヒドロキシステアリン
 酸ステアリル、12-ステアロイルヒドロキシステアリン酸イソステアリル等が
 挙げられる。

【0067】

炭化水素系の油相成分：スクワラン、流動パラフィン、 α -オレフィンオリゴ
 マー、イソパラフィン、セレシン、パラフィン、流動イソパラフィン、ポリブテ
 ン、マイクロクリスタリンワックス、ワセリン等が挙げられる。

【0068】

動植物油とその硬化油、及び天然由来のロウ：牛脂、硬化牛脂、豚脂、硬化豚

脂、馬油、硬化馬油、ミンク油、オレンジラフィー油、魚油、硬化魚油、卵黄油等の動物油及びその硬化油；アボカド油、アーモンド油、オリーブ油、カカオ油、杏仁油、ココナッツ油、ゴマ油、小麦胚芽油、コメ胚芽油、コメヌカ油、サフラワー油、シアバター、大豆油、月見草油、ツバキ油、トウモロコシ油、ナタネ油、硬化ナタネ油、パーム核油、硬化パーム核油、パーム油、硬化パーム油、ピーナッツ油、硬化ピーナッツ油、ヒマシ油、硬化ヒマシ油、ヒマワリ油、ブドウ種子油、ホホバ油、硬化ホホバ油、マカデミアナッツ油、メドホーム油、綿実油、硬化綿実油、ヤシ油、硬化ヤシ油等の植物油及びその硬化油；ミツロウ、高酸価ミツロウ、ラノリン、還元ラノリン、液状ラノリン、カルナバロウ、モンタンロウ等のロウ等が挙げられる。

【0069】

シリコーン系の油相成分：ジメチルポリシロキサン、メチルフェニルポリシロキサン、メチルシクロポリシロキサン、オクタメチルポリシロキサン、デカメチルポリシロキサン、ドデカメチルシクロシロキサン、メチルヒドロジェンポリシロキサン、ポリエーテル変性オルガノポリシロキサン、ジメチルシロキサン・メチルセチルオキシシロキサン共重合体、ジメチルシロキサン・メチルステアロキシシロキサン共重合体、アルキル変性オルガノポリシロキサン、末端変性オルガノポリシロキサン、ジメチコノール、シリコーンゲル、アクリルシリコーン、トリメチルシロキシケイ酸、シリコーンRTVゴム等が挙げられる。

【0070】

フッ素系の油相成分：パーフルオロポリエーテル、フッ素変性オルガノポリシロキサン、フッ化ピッチ、フルオロカーボン、フルオロアルコール、フルオロアルキル・ポリオキシアルキレン共変性オルガノポリシロキサン等が挙げられる。

【0071】

(2) 高級アルコールの例

ラウリルアルコール、ミリスチルアルコール、セチルアルコール、ステアリルアルコール、イソステアリルアルコール、オレイルアルコール、ベヘニルアルコール、2-エチルヘキサノール、ヘキサデシルアルコール、オクチルドデカノール等が挙げられる。

【0072】

(3) 脂肪酸の例

カプリル酸、カプリン酸、ウンデシレン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、パルミトレイン酸、ステアリン酸、イソステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、アラキン酸、アラキドン酸、ベヘン酸、エルカ酸、2-エチルヘキサン酸等が挙げられる。

【0073】

(4) 紫外線吸収剤の例

パラアミノ安息香酸、パラアミノ安息香酸アミル、パラアミノ安息香酸エチルジヒドロキシプロピル、パラアミノ安息香酸グリセリル、パラアミノ安息香酸エチル、パラアミノ安息香酸オクチル、パラアミノ安息香酸オクチルジメチル、サリチル酸エチレングリコール、サリチル酸オクチル、サリチル酸トリエタノールアミン、サリチル酸フェニル、サリチル酸ブチルフェニル、サリチル酸ベンジル、パラメトキシケイ皮酸オクチル、パラメトキシケイ皮酸2-エチルヘキシル、ジパラメトキシケイ皮酸モノ2-エチルヘキサン酸グリセリル、パラメトキシケイ皮酸イソプロピル、パラメトキシヒドロケイ皮酸ジエタノールアミン塩、ジイソプロピル・ジイソプロピルケイ皮酸エステル混合物、ウロカニン酸、ウロカニン酸エチル、ヒドロキシメトキシベンゾフェノン、ヒドロキシメトキシベンゾフェノンスルホン酸及びその塩、ジヒドロキシメトキシベンゾフェノン、ジヒドロキシメトキシベンゾフェノンジスルホン酸ナトリウム、ジヒドロキシベンゾフェノン、ジヒドロキシジメトキシベンゾフェノン、ヒドロキシオクトキシベンゾフェノン、テトラヒドロキシベンゾフェノン、ブチルメトキシジベンゾイルメタン、2, 4, 6-トリアニリノ-p-(カルボ-2-エチルヘキシル-1-オキシ)-1, 3, 5-トリアジン、2-(2-ヒドロキシ-5-メチルフェニル)ベンゾトリアゾール、メチル-O-アミノベンゾエート、2-エチルヘキシル-2-シアノ-3, 3-ジフェニルアクリレート、フェニルベンゾイミダゾール硫酸、3-(4-メチルベンジリデン)カンフル、イソプロピルジベンゾイルメタン、4-(3, 4-ジメトキシフェニルメチレン)-2, 5-ジオキソ-1-イミダゾリジンプロピオン酸2-エチルヘキシル等、及びこれらの高分子誘導体やシ

ラン誘導体等が挙げられる。

【0074】

(5) 粉体・顔料の例

赤色104号、赤色201号、黄色4号、青色1号、黒色401号等の色素；黄色4号ALレーキ、黄色203号BAレーキ等のレーキ色素；ナイロンパウダー、シルクパウダー、ウレタンパウダー、シリコーンパウダー、ポリメタクリル酸メチルパウダー、セルロースパウダー、デンプン、シリコーンエラストマー球状粉体、ポリエチレン末等の高分子；黄酸化鉄、赤色酸化鉄、黒酸化鉄、酸化クロム、カーボンブラック、群青、紺青等の有色顔料；酸化亜鉛、酸化チタン、酸化セリウム等の白色顔料；タルク、マイカ、セリサイト、カオリン、板状硫酸バリウム等の体質顔料；雲母チタン等のパール顔料；硫酸バリウム、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、珪酸アルミニウム、珪酸マグネシウム等の金属塩；シリカ、アルミナ等の無機粉体；ステアリン酸アルミニウム、ステアリン酸マグネシウム、パルミチン酸亜鉛、ミリスチン酸亜鉛、ミリスチン酸マグネシウム、ラウリン酸亜鉛、ウンデシレン酸亜鉛等の金属セッケン；ベントナイト、スメクタイト、窒化ホウ素等が挙げられる。これらの粉体の形状（球状、棒状、針状、板状、不定形状、鱗片状、紡錘状等）及び粒子径に特に制限はない。

【0075】

なおこれらの粉体は、従来公知の表面処理、例えばフッ素化合物処理、シリコーン処理、シリコーン樹脂処理、ペンダント処理、シランカップリング剤処理、チタンカップリング剤処理、油剤処理、N-アシル化リジン処理、ポリアクリル酸処理、金属セッケン処理、アミノ酸処理、レシチン処理、無機化合物処理、プラズマ処理、メカノケミカル処理等によって事前に表面処理されていてもいなくても構わない。

【0076】

(6) 界面活性剤の例

アニオン性界面活性剤：脂肪酸セッケン、 α -アシルスルホン酸塩、アルキルスルホン酸塩、アルキルアリルスルホン酸塩、アルキルナフタレンスルホン酸塩、アルキル硫酸塩、POEアルキルエーテル硫酸塩、アルキルアミド硫酸塩、ア

ルキルリン酸塩、POEアルキルリン酸塩、アルキルアミドリン酸塩、アルキロイルアルキルタウリン塩、N-アシルアミノ酸塩、POEアルキルエーテルカルボン酸塩、アルキルスルホコハク酸塩、アルキルスルホ酢酸ナトリウム、アシル化加水分解コラーゲンペプチド塩、パーフルオロアルキルリン酸エステル等が挙げられる。

【0077】

カチオン性界面活性剤：塩化アルキルトリメチルアンモニウム、塩化ステアリルトリメチルアンモニウム、臭化ステアリルトリメチルアンモニウム、塩化セトステアリルトリメチルアンモニウム、塩化ジステアリルジメチルアンモニウム、塩化ステアリルジメチルベンジルアンモニウム、臭化ベヘニルトリメチルアンモニウム、塩化ベンザルコニウム、塩化ベヘニン酸アミドプロピルジメチルヒドロキシプロピルアンモニウム、ステアリン酸ジエチルアミノエチルアミド、ステアリン酸ジメチルアミノエチルアミド、ステアリン酸ジメチルアミノプロピルアミド、ラノリン誘導体第4級アンモニウム塩等が挙げられる。

【0078】

両性界面活性剤：カルボキシベタイン型、アミドベタイン型、スルホベタイン型、ヒドロキシスルホベタイン型、アミドスルホベタイン型、ホスホベタイン型、アミノカルボン酸塩型、イミダゾリン誘導体型、アミドアミン型等が挙げられる。

【0079】

ノニオン性界面活性剤：プロピレングリコール脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、POEソルビタン脂肪酸エステル、POEソルビット脂肪酸エステル、POEグリセリン脂肪酸エステル、POEアルキルエーテル、POE脂肪酸エステル、POE硬化ヒマシ油、POEヒマシ油、POE・POP共重合体、POE・POPアルキルエーテル、ポリエーテル変性シリコーンラウリン酸アルカノールアミド、アルキルアミンオキシド、水素添加大豆リン脂質等が挙げられる。

天然系界面活性剤：レシチン、サポニン、糖系界面活性剤等が挙げられる。

【0080】

(7) 多価アルコール、糖の例

エチレングリコール、ジエチレングリコール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ポリプロピレングリコール、グリセリン、ジグリセリン、ポリグリセリン、3-メチル-1, 3-ブタンジオール、1, 3-ブチレングリコール、ソルビトール、マンニトール、ラフィノース、エリスリトール、グルコース、ショ糖、果糖、キシリトール、ラクトース、マルトース、マルチトール、トレハロース、アルキル化トレハロース、混合異性化糖、硫酸化トレハロース、プルラン等が挙げられる。またこれらの化学修飾体等も使用可能である。

【 0 0 8 1 】

(8) 高分子化合物の例

アクリル酸エステル／メタクリル酸エステル共重合体（プラスサイズ、互応化学社製）、酢酸ビニル／クロトン酸共重合体（レジン 2 8 - 1 3 1 0、NSC 社製）、酢酸ビニル／クロトン酸／ビニルネオデカネート共重合体（2 8 - 2 9 3 0、NSC 社製）、メチルビニルエーテルマレイン酸ハーフエステル（ガントレッツ ES、ISP 社製）、ブチルアクリレート／アクリル酸エチル／メタクリル酸共重合体（ルビマー、BASF 社製）、ビニルピロリドン／ビニルアセテート／ビニルプロピオネート共重合体（ルビスコール VAP、BASF 社製）、ビニルアセテート／クロトン酸共重合体（ルビセット CA、BASF 社製）、ビニルアセテート／クロトン酸／ビニルピロリドン共重合体（ルビセット CAP、BASF 社製）、ビニルピロリドン／アクリレート共重合体（ルビフレックス、BASF 社製）、アクリレート／アクリルアミド共重合体（ウルトラホールド、BASF 社製）、ビニルアセテート／ブチルマレエート・イソボニルアクリレート共重合体（アドバンテージ、ISP 社製）、カルボキシビニルポリマー（カーボポール、BF goodrich 社製）、アクリル酸・メタクリル酸アルキル共重合体（パミユレン、BF goodrich 社製）等のアニオン性高分子化合物；ジアルキルアミノエチルメタクリレート重合体の酢酸両性化物（ユカフォーマー、三菱化学社製）、アクリル酸オクチルアクリルアミド／アクリル酸ヒドロキシプロピル／メタクリル酸ブチルアミノエチル共重合体（AMPHOMER

、NSC社製）等の両性高分子化合物；ビニルピロリドン／ジメチルアミノエチルメタクリレートの4級化物（GAFQUAT、ISP社製）、メチルビニルイミダゾリウムクロリド／ビニルピロリドン共重合体（ルビコート、BASF社製）等のカチオン性高分子化合物；ポリビニルピロリドン／酢酸ビニル共重合体（ルビスコールVA、BASF社製）、ビニルピロリドン／ジメチルアミノエチルメタクリレート共重合体（コポリマーVC713、ISP社製）等のノニオン性高分子化合物等がある。

【0082】

また、セルロース又はその誘導体、アルギン酸カルシウム、プルラン、寒天、ゼラチン、タマリンド種子多糖類、キサンタンガム、カラギーナン、ハイメトキシシルペクチン、ローメトキシシルペクチン、グアーガム、アラビアゴム、結晶セルロース、アラビノガラクトン、カラヤガム、トラガカントガム、アルギン酸、アルブミン、カゼイン、カードラン、ジェランガム、デキストラン等の天然由来高分子化合物も好適に用いることができる。

【0083】

（9）生理活性成分の例

生理活性成分としては、皮膚に塗布した場合に皮膚に何らかの生理活性を与える物質が挙げられる。例えば、美白成分、抗炎症剤、老化防止剤、紫外線防御剤、スリミング剤、ひきしめ剤、抗酸化剤、発毛剤、育毛剤、保湿剤、血行促進剤、抗菌剤、殺菌剤、乾燥剤、冷感剤、温感剤、ビタミン剤、アミノ酸、創傷治癒促進剤、刺激緩和剤、鎮痛剤、細胞賦活剤、酵素成分等が挙げられる。

【0084】

これらの好適な配合成分の例としては、例えばアシタバエキス、アボカドエキス、アマチャエキス、アルテアエキス、アルニカエキス、アロエエキス、アンズエキス、アンズ核エキス、イチヨウエキス、ウイキョウエキス、ウコンエキス、ウーロン茶エキス、エイジツエキス、エチナシ葉エキス、オウゴンエキス、オウバクエキス、オウレンエキス、オオムギエキス、オトギリソウエキス、オドリコソウエキス、オランダカラシエキス、オレンジエキス、海水乾燥物、海藻エキス、加水分解エラスチン、加水分解コムギ末、加水分解シルク、カモミラエキス、

【0085】

カロットエキス、カワラヨモギエキス、甘草エキス、カルカデエキス、カキョク
 エキス、キウイエキス、キナエキス、キューカンバーエキス、グアノシン、クチ
 ナシエキス、クマザサエキス、クララエキス、クルミエキス、グレープフルーツ
 エキス、クレマチスエキス、クロレラエキス、クワエキス、ゲンチアナエキス
 、紅茶エキス、酵母エキス、ゴボウエキス、コメヌカ発酵エキス、コメ胚芽油、
 コンフリーエキス、コラーゲン、コケモモエキス、サイシンエキス、サイコエキ
 ス、サイタイ抽出液、サルビアエキス、サボンソウエキス、ササエキス、サンザ
 シエキス、サンショウエキス、シイタケエキス、ジオウエキス、シコンエキス、
 シソエキス、シナノキエキス、シモツケソウエキス、シャクヤクエキス、ショウ
 ブ根エキス、シラカバエキス、スギナエキス、セイヨウキズタエキス、セイヨウ
 サンザシエキス、セイヨウニワトコエキス、セイヨウノコギリソウエキス、セイ
 ヨウハッカエキス、セージエキス、ゼニアオイエキス、センキュウエキス、セン
 ブリエキス、ダイズエキス、タイソウエキス、タイムエキス、茶エキス、チョウ
 ジエキス、チガヤエキス、チンピエキス、トウキエキス、トウキンセンカエキ
 ス、トウニンエキス、トウヒエキス、ドクダミエキス、トマトエキス、納豆エキ
 ス、ニンジンエキス、ニンニクエキス、ノバラエキス、ハイビスカスエキス、バ
 クモンドウエキス、パセリエキス、蜂蜜、ハママリスエキス、パリエタリアエキ
 ス、ヒキオコシエキス、ピサボロール、ピワエキス、フキタンポポエキス、フキ
 ノトウエキス、ブクリョウエキス、ブッチャーブルームエキス、ブドウエキス、

【0086】

プロポリス、ヘチマエキス、ベニバナエキス、ペパーミントエキス、ボダイジュ
 エキス、ボタンエキス、ホップエキス、マツエキス、マロニエエキス、ミズバシ
 ヨウエキス、ムクロジエキス、メリッサエキス、モモエキス、ヤグルマギクエキ
 ス、ユーカリエキス、ユキノシタエキス、ユズエキス、ヨクイニンエキス、ヨモ
 ギエキス、ラベンダーエキス、リンゴエキス、レタスエキス、レモンエキス、レ
 ンゲソウエキス、ローズエキス、ローズマリーエキス、ローマカミツレエキス、
 ロイヤルゼリーエキス等を挙げることができる。

【0087】

また、デオキシリボ核酸、ムコ多糖類、ヒアルロン酸ナトリウム、コンドロイチン硫酸ナトリウム、コラーゲン、エラスチン、キチン、キトサン、加水分解卵殻膜などの生体高分子；アミノ酸、加水分解ペプチド、乳酸ナトリウム、尿素、ピロリドンカルボン酸ナトリウム、ベタイン、ホエイ、トリメチルグリシンなどの保湿成分；スフィンゴ脂質、セラミド、フィトスフィンゴシン、コレステロール、コレステロール誘導体、リン脂質などの油性成分； ϵ -アミノカプロン酸、グリチルリチン酸、 β -グリチルレチン酸、塩化リゾチーム、グアイアズレン、

【0088】

ヒドロコルチゾン等の抗炎症剤；ビタミンA、ビタミンB₂、ビタミンB₆、ビタミンD、ビタミンE、パントテン酸カルシウム、ビオチン、ニコチン酸アミド等のビタミン類；アラントイン、ジイソプロピルアミンジクロロアセテート、4-アミノメチルシクロヘキサンカルボン酸等の活性成分；トコフェロール、カロチノイド、フラボノイド、タンニン、リグナン、サポニン等の抗酸化剤； α -ヒドロキシ酸、 β -ヒドロキシ酸などの細胞賦活剤、 γ -オリザノール、ビタミンE誘導体などの血行促進剤、レチノール、レチノール誘導体等の創傷治癒剤；アルブチン、コウジ酸、プラセンタエキス、イオウ、エラグ酸、リノール酸、トラネキサム酸、グルタチオン等の美白剤；セファランチン、カンゾウ抽出物、トウガラシチンキ、ヒノキチオール、ヨウ化ニンニクエキス、塩酸ピリドキシン、DL- α -トコフェロール、酢酸DL- α -トコフェロール、ニコチン酸、ニコチン酸誘導体、パントテン酸カルシウム、D-パントテニルアルコール、アセチルパントテニルエチルエーテル、ビオチン、アラントイン、イソプロピルメチルフェノール、エストラジオール、エチニルエストラジオール、塩化カプロニウム、塩化ベンザルコニウム、塩酸ジフェンヒドラミン、タカナール、カンフル、サリチル酸、ノニル酸バニリルアミド、ノナン酸バニリルアミド、ピロクトンオラミン、ペンタデカン酸グリセリル、L-メントール、モノニトログアヤコール、レゾルシン、 γ -アミノ酪酸、塩化ベンゼトニウム、塩酸メキシレチン、オーキシシン、女性ホルモン、カンタリスチンキ、シクロスポリン、ジンクピリチオン、ヒドロコルチゾン、ミノキシジル、モノステアリン酸ポリオキシエチレンソルビタン、ハッカ油、サダニシキエキス等の育毛剤などが挙げられる。

【 0 0 8 9 】

(1 0) 酸化防止剤の例

亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、エリソルビン酸、エリソルビン酸ナトリウム、チオジプロピオン酸ジラウリル、トコフェロール、トリルビグアナイド、ノルジヒドログアヤレチン酸、パラヒドロキシアニソール、ブチルヒドロキシアニソール、ジブチルヒドロキシトルエン、ステアリン酸アスコルビル、パルミチン酸アスコルビル、没食子酸オクチル、没食子酸プロピル、カロチノイド、フラボノイド、タンニン、リグナン、サポニン、リンゴエキスやチョウジエキスなどの酸化防止効果の認められる植物エキス等が挙げられる。

【 0 0 9 0 】

(1 1) 溶媒の例

精製水、エタノール、低級アルコール、エーテル類、L P G、フルオロカーボン、N-メチルピロリドン、フルオロアルコール、揮発性直鎖状シリコン、次世代フロン等が挙げられる。

さらに本発明の化粧料組成物には、既存の乳化剤等を一般的な濃度で添加することもできる。

【 0 0 9 1 】

本発明の皮膚外用剤は、さらに、例えばスキンミルク、スキนครリーム、ファンデーションクリーム、マッサージクリーム、クレンジングクリーム、シェービングクリーム、クレンジングフォーム、化粧水、ローション、パック、シャンプー、リンス、育毛剤、養毛剤、染毛剤、整髪料、歯磨き、うがい剤、パーマネットウェーブ剤、軟膏、入浴剤、ボディーソープ等の化粧料として用いることができる。

【 0 0 9 2 】

化粧料は、例えばエタノール、プロピレングリコールなどのアルコール類；パラヒドロキシ安息香酸メチル、パラヒドロキシ安息香酸エチル、パラヒドロキシ安息香酸ブチル、パラヒドロキシ安息香酸プロピルなどの防腐剤；精製水などに配合することにより得ることができるものであるが、特に限定されるものではない。

【0093】

本発明における化粧料は、例えばファンデーション、白粉、アイシャドウ、アイライナー、アイブロー、チーク、口紅、ネイルカラー等のメイクアップ化粧料；乳液、クリーム、ローション、カラミンローション、サンスクリーン剤、サンタン剤、アフターシェーブローション、プレシェーブローション、パック料、アクネ対策化粧料、エッセンス等の基礎化粧料；シャンプー、リンス、コンディショナー、ヘアカラー、ヘアトニック、セット剤、養毛料、パーマメント剤等の頭髪化粧料；ボディパウダー、デオドラント、脱毛剤、セッケン、ボディシャンプー、入浴剤、ハンドソープ、香水等に分類され、各々の化粧料として用いることができる。

【0094】

本発明の化粧料の剤型としては、特に限定はなく、二層状、油中水型エマルジョン、水中油型エマルジョン、ジェル状、スプレー、ムース状、油性、固形状、シート状、パウダー状など従来公知の剤型を使用することができるものである。

【0095】

さらに本発明のアスコルビン酸誘導体は、医薬、農薬、動物薬、食品添加物または飼料添加物として利用可能である。アスコルビン酸誘導体の含有量は用いる用途により異なるため一概に規定できないが、適用量は、目的用途に応じて適宜増減するものである。アスコルビン酸としての必要量を、薬事法、農薬取締法、動物用医薬品等取締規則、食品衛生法等に準じて、適宜調整する。

【0096】

【実施例】以下、本発明を実施例により詳細に説明するが、本発明はこれら実施例により何ら制限されるものではない。

【0097】

<実施例1> L-アスコルビン酸-2-リン酸-6-(2'-ヘキシルデカン酸)エステルナトリウム塩

2-ヘキシルデカン酸 131 mmol (35 g) を 40℃ で 95% 硫酸 500 g に溶解し、この溶液に L-アスコルビン酸-2-リン酸エステルナトリウム塩 146 mmol (50 g) を添加し、均質に 6 時間攪拌した。室温で 24 時間

放置後、反応混合物を氷水780gに注入し、沈殿物をメチルーtertブチルエーテル590gで抽出した。これに13%食塩水590gを加えたのち、20%水酸化ナトリウム水溶液をpH約8になるまで加えた。分液漏斗でメチルーtertブチルエーテル層を分離し、メタノール300gを加えると沈殿が析出した。これを遠心分離し、少量のメタノールで洗浄後、減圧乾燥し、粉末状のL-アスコルビン酸-2-リン酸-6-(2'-ヘキシルデカン酸)エステルナトリウム塩21gを得た(収率27%)。

【0098】

核磁気共鳴スペクトルにより構造を同定した。

^1H NMR (270MHz、 D_2O) δ ; 0.89 ppm (t, 6H, $J=6.6\text{ Hz}$)、1.30-1.63 (b, 24H)、2.45 (hep, 1H, $J=6.6\text{ Hz}$)、4.20-4.35 (m, 3H)、4.47 (s, 1H)

^{13}C NMR (67.8MHz、 D_2O) δ ; 16.4 ppm (s, 1C)、25.0 (s, 1C)、25.2 (s, 1C)、29.4 (s, 1C)、29.6 (s, 1C)、31.5 (s, 1C)、31.9 (s, 1C)、32.1 (s, 1C)、34.0 (s, 1C)、34.5 (s, 1C)、47.6 (s, 1C)、67.6 (s, 1C)、69.6 (s, 1C)、80.8 (s, 1C)、115.3 (d, 1C, $J=7.3\text{ Hz}$)、178.2 (s, 1C)、179.4 (s, 1C)、180.4 (s, 1C)

^{31}P NMR (109MHz、 D_2O) δ ; 4.3 ppm

【0099】

<実施例2> L-アスコルビン酸-2-リン酸-6-(2'-n-ヘプチルウンデカン酸)エステルナトリウム塩

2'-ヘキシルデカン酸を、本発明の2'-n-ヘプチルウンデカン酸に替え、実施例1と同様に行い、粉末状のL-アスコルビン酸-2-リン酸-6-(2'-n-ヘプチルウンデカン酸)エステルナトリウム塩16gを得た(収率26%)。

【0100】

核磁気共鳴スペクトルにより構造を同定した。

^1H NMR (270MHz、 D_2O) δ ; 0.89 ppm (t, 6H, $J=6.6$ Hz)、1.30-1.63 (b, 24H)、2.43 (hep, 1H, $J=6.3$ Hz)、4.18-4.36 (m, 3H)、4.57 (s, 1H)

^{13}C NMR (67.8MHz、 D_2O) δ ; 16.5 ppm (s, 1C)、25.2 (s, 1C)、25.3 (s, 1C)、29.5 (s, 1C)、29.6 (s, 1C)、31.6 (s, 1C)、31.9 (s, 1C)、32.1 (s, 1C)、32.3 (s, 1C)、33.9 (s, 1C)、34.4 (s, 1C)、34.6 (s, 1C)、47.5 (s, 1C)、67.2 (s, 1C)、69.4 (s, 1C)、80.3 (s, 1C)、115.8 (d, 1C, $J=6.1$ Hz)、173.8 (s, 1C)、178.3 (d, 1C, $J=3.7$ Hz)、179.9 (s, 1C)

^{31}P NMR (109MHz、 D_2O) δ ; 4.1 ppm

【0101】

<試験例1>

実施例1で得られたL-アスコルビン酸-2-リン酸-6-(2'-ヘキシルデカン酸)エステルナトリウム塩を精製水に溶かし濃度を2質量%とし、蓋付きガラス瓶中に入れ40℃で10日間放置し、残存率をShodex (昭和電気株式会社登録商標) SB802.5HQ (昭和電気株式会社製) カラムを用い高速液体クロマトグラフィー装置で分析した。

【0102】

高速液体クロマトグラフィー測定条件

カラム : Shodex (昭和電気株式会社登録商標) OHpak SB802.5 HQ

温度 : 40℃

溶離液 : 0.03M Na_2SO_4 + 0.03M H_3PO_4 / テトラヒドロフラン = 1 : 2

流速 : 0.5 ml/min

注入量 : 20 μL

検出 : UV 270nm

【 0 1 0 3 】

< 試験例 2 >

実施例 2 で得られた L-アスコルビン酸-2-リン酸-6-(2'-n-ヘプチルウンデカン酸) エステルナトリウム塩を用い、試験例 1 と同様に安定性試験を行った。

【 0 1 0 4 】

< 比較例 1 >

L-アスコルビン酸-2-リン酸-6-パルミチン酸エステルナトリウム塩を用い、試験例 1 と同様に安定性試験を行った。

【 0 1 0 5 】

< 比較例 2 >

安定性の優れた L-アスコルビン酸-2-リン酸エステルナトリウム塩を用い、試験例 1 と同様に安定性試験を行った。

結果を表 1 にまとめて示す。

【 0 1 0 6 】

【表 1】

	アスコルビン酸誘導体	残存率 (%)
実施例 1	L-アスコルビン酸-2-リン酸-6-(2'-ヘキシルデカン酸) エステルナトリウム塩	95.3
実施例 2	L-アスコルビン酸-2-リン酸-6-(2'-n-ヘプチルウンデカン酸) エステルナトリウム塩	95.5
比較例 1	L-アスコルビン酸-2-リン酸-6-パルミチン酸エステルナトリウム塩	88.6
比較例 2	L-アスコルビン酸-2-リン酸エステルナトリウム塩	96.9

【 0 1 0 7 】

以下に化粧料の処方例を示すが、％は質量％を意味する。

[処方例 1]

クリーム (1)

縮合リシノール酸ヘキサグリセリル	1. 0 %
微粒子酸化チタン	5. 0 %
ピバリン酸 2-オクチルドデシル	8. 0 %
トリ (カプリル酸・カプリン酸) グリセリル	3. 0 %
メチルフェニルポリシロキサン	7. 0 %
デカメチルシクロペンタシロキサン	2. 0 %
セタノール	2. 0 %
パラメトキシケイ皮酸 2-エチルヘキシル	6. 0 %
4-tert-ブチル-4-メトキシベンゾイルメタン	2. 0 %
モノイソステアリン酸デカグリセリル	3. 0 %
キサンタンガム	0. 3 %
L-アスコルビン酸-2-リン酸-6-(2'-ヘキシルデカン酸) エステル ナトリウム塩	4. 0 %

精製水で全量 1 0 0 % に調整

【 0 1 0 8 】

[処方例 2]

クリーム (2)

縮合リシノール酸ヘキサグリセリル	1. 0 %
ピバリン酸 2-オクチルドデシル	8. 0 %
トリ (カプリル酸・カプリン酸) グリセリル	3. 0 %
メチルフェニルポリシロキサン	7. 0 %
デカメチルシクロペンタシロキサン	2. 0 %
セタノール	2. 0 %
モノイソステアリン酸デカグリセリル	3. 0 %
キサンタンガム	0. 3 %

L-アスコルビン酸-2-リン酸-6-(2'-n-ヘプチルウンデカン酸)
エステルナトリウム塩

4.0%

精製水で全量100%に調整

【0109】

[処方例3]

化粧水

L-アスコルビン酸-2-リン酸-6-(2'-n-ヘプチルウンデカン酸)
エステルナトリウム塩

4.0%

クエン酸

0.016%

クエン酸ナトリウム

2.0%

1,3-ブチレングリコール

3.0%

エタノール

3.0%

精製水で全量100%に調整

(製法) 50℃で加温溶解し、攪拌しながら冷却し30℃で攪拌を止め、放置する。

【0110】

[処方例4]

乳液

L-アスコルビン酸-2-リン酸-6-(2'-ヘキシルデカン酸) エステル
ナトリウム塩

4.0%

グリセリン

8.0%

ブチレングリコール

2.0%

水添レシチン

0.1%

ヒアルロン酸ナトリウム

0.05%

ヒドロキシエチルセルロース

0.3%

キサンタンガム

0.3%

クエン酸ナトリウム	1. 0 %
ポリエチレングリコール-50 水添ヒマシ油	0. 5 %
メチルパラベン	0. 2 %

精製水で全量 1 0 0 % に調整

【0 1 1 1】

(製法) L-アスコルビン酸-2-リン酸-6-(2'-ヘキシルデカン酸) エステルナトリウム塩を除いたものを 8 0℃ で加温溶解し、攪拌しながら冷却し、5 0℃ で L-アスコルビン酸-2-リン酸-6-(2'-ヘキシルデカン酸) エステルナトリウム塩を徐々に加え、4 0 ~ 3 5℃ で攪拌を止め、放置する。

【0 1 1 2】

【発明の効果】

本発明の製造方法により製造される新規なアスコルビン酸誘導体は、細胞内に取り込まれやすく、少量の投与でも細胞内のアスコルビン酸蓄積濃度を高くすることができる上に、従来品と比べ保存安定性が改善されていることから、アスコルビン酸誘導体を有効成分として含有するビタミンC剤、皮膚外用剤、医薬、農薬、動物薬、食品添加物または飼料添加物等に幅広く利用することができる。

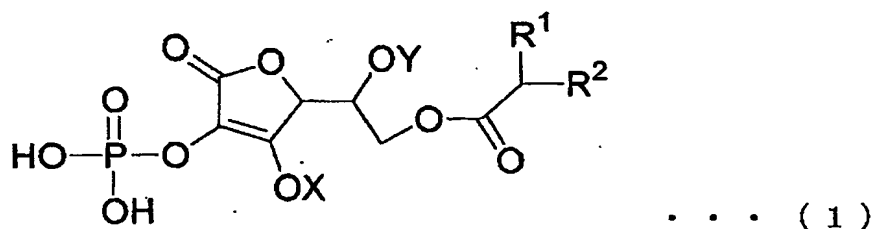
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 安定性の改善された新規構造を有する 6-O-高級アシルアスコルビン酸-2-リン酸エステル及び／又はその塩と、その製造方法及びそれを用いた化粧料等を提供すること。

【解決手段】 下記一般式（1）

【化 1】



（式中、X、YはHまたはOHの保護基を表し、 R^1 、 R^2 は炭素数1～19の直鎖または分岐していてもよいアルキル基を表し、 R^1 と R^2 の炭素数の合計が5～22の整数である。）

で表される化合物及び／又はその塩であるアスコルビン酸誘導体。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号

特願2002-110341

受付番号

50200535331

書類名

特許願

担当官

第五担当上席

0094

作成日

平成14年 4月15日

<認定情報・付加情報>

【提出日】

平成14年 4月12日

次頁無

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000002004]

1. 変更年月日 1990年 8月27日

[変更理由] 新規登録

住 所 東京都港区芝大門1丁目13番9号

氏 名 昭和電工株式会社